FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

N° 361

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRESENTÉE PAR

JOSEPH LECCIA

Ancien interne de l'Hospice Général de Tours

Ancien préparateur de Chimie de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Tours

Né le 3 Mai 1901 à Ajaccio (Corse)

L'Acide cholique cristallisé associé à l'hexaméthylène - tétramine dans le traitement de la lithiase biliaire

Président : **M. le Docteur P. CARNOT,** *Professeur*

A. FONSÈQUE & G. MÉTIVIER, IMPRIMEURS
54, Passage du Caire, PARIS (2e), Téléph. Central 63-75
— 1926 —

LE DOYEN . . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN. LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BRAMI.....	Pathologie médicale.
LGLAVE	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN	Pathologie médicale.
ASSET	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN....	Pathologie médicale.
INET	Physiologie.
LANCHETIÈRE	Chimie biologique.
RANCA	Histologie.
RULÉ	Pathologie médicale.
ADENAT	Pathologie chirurgicale.
HAMPY	Histologie.
HIRAY	Pathologie médicale.
ERC	Pathologie médicale.
EBRÉ	Hygiène.
DE JONG.....	Anatomie pathologique.
UVOIR	Médecine légale.
CALLE	Obstétrique.
ESSINGER .	Pathologie médicale.
OIX	Pathologie médicale.
ARNIER	Pathologie expérimentale.
ARVIER	Pathologie médicale.
EITZ-BOYER.	Urologie.
OVELACQUE	Anatomie.

MM.	
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)..	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils....	Physiologie.
TANON.....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL..	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

	MM.
thologie médicale.	GOUGEROT.
stétrique.	GUÉNIOT.
stologie.	RETTERER.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQ

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LÉRI.....	Clinique médicale.
CHEVASSU....	Clinique chirurgicale.	LŒPER.....	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTIN	Clinique médicale.	PROUST.....	Clinique chirurgical
LEREBOULET	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ...	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez pour les accidentés du travail, les mutilés de les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises d dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

que j'ai tant aimée.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE AINÉ

TOMBÉ A 20 ANS AU CHAMP D'HONNEUR.

A MA GRAND'MÈRE

Témoignage de ma profonde affection.

A MON PÈRE

qui m'a toujours donné l'exemple du travail.

Témoignage de mon admiration et de ma grande affection.

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

A MES ONCLES

Hommage d'affectueuse reconnaissance.

A CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE Dr GUILLAUME-LOUIS

Ancien Interne des Hopitaux de Paris
Professeur d'Anatomie a l'Ecole de Médecine de Tours
Chirurgien chef de l'Hopital Général de Tours
Membre Correspondant de la Société de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'honneur

Il fut pour nous le meilleur et le plus dévoué des maîtres. — Qu'il trouve ici un faible témoignage de reconnaissance et de respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIERRY

Directeur de l'Ecole de Médecine de Tours
Professeur de Clinique obstétricale
Médecin chef de la Maternité de Tours
Chevalier de la Légion d'honneur

dont nous avons suivi les bons enseignements à la Maternité de Tours.

Témoignage de profond respect et de reconnaissance.

A MONSIEUR G. VILLEDIEU

Pharmacien supérieur de la Faculté de Pharmacie de Paris
Professeur de Chimie
a l'Ecole de Médecine et de Pharmacie a Tours

notre premier maître au Laboratoire.

Nous le remercions de la bienveillance qu'il a toujours eue pour nous.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MALET

Ancien Interne des Hopitaux de Paris
Chef de Clinique a l'Ecole de Médecine de Tours
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous gardons le meilleur souvenir de ses bonnes leçons cliniques et nous le remercions vivement de sa précieuse collaboration.

A NOS MAITRES

de l'Ecole de Médecine et des Hopitaux de Tours

Les Docteurs : Boisramé, Boivin, Bondouy, Bosc, Chevé, Cosse, Dubreuil-Chambardel, Faix-Gaudeau, Huc, Lapeyre, Magnan, A. Mercier, Parisot, Tillaye, A. Vialle.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

CEUX DES ENFANTS-MALADES, DE SAINT-LOUIS, DE BEAUJON, DE LARIBOISIÈRE

INTRODUCTION

La complexité et la fréquence des affections hépato-biliaires ont toujours retenu l'attention du clinicien et du thérapeute.

La description des maladies du foie s'est véritablement transformée ces trente dernières années, grâce aux travaux si féconds de Hanot, Gilbert, Chauffard, Widal et leurs élèves.

La lithiase biliaire a largement bénéficié de ces progrès et des notions cliniques et pathogéniques nouvelles ont été acquises grâce aux recherches des cliniciens et aux travaux de laboratoire. Les chirurgiens nous ont également fourni des notions utiles depuis qu'ils enlèvent les vésicules pleines de calculs et qu'ils explorent les canaux biliaires obstrués.

Mais cette évolution dans le domaine clinique et pathogénique n'a pas été suivie d'un mouvement parallèle de la thérapeutique.

Si nous sommes armés pour lutter contre certaines complications paroxystiques de la lithiase, si nous possédons tout un arsenal thérapeutique symptomatique pour lutter contre l'élément douleur de la colique hépatique, nous sommes très embarrassés pour formuler une prescription thérapeutique dans l'intervalle des crises et le professeur Chauffard a pu dire à juste raison : « Le trai-

tement de la lithiase biliaire reste trop souvent incomplètement insuffisant et je dirais presque qu'elle est en tant que maladie une de celles que l'on soigne le moins; un peu de régime, les cures hydro-minérales, et c'est tout... »

Il serait à désirer d'avoir à notre disposition un médicament qui complète activement les deux thérapeutiques précédentes.

Dans ce modeste travail, nous avons essayé de montrer l'action efficace de l'acide cholique cristallisé associé à l'hexa méthylène-tétramine dans la lithiase biliaire, comme agent opothérapique, capable de stimuler la cellule hépatique, fluidifiant et dissolvant de la cholestérine dont elle favorise l'élimination et comme désinfectant des voies biliaires.

Nous présenterons d'abord une étude d'ensemble sur la lithiase biliaire et la pathogénie de cette affection.

Nous exposerons ensuite l'étude clinique et pharmacologique de l'acide cholique cristallisé et de l'hexaméthylène-tétramine, et nous envisagerons l'expérimentation clinique pour aboutir aux conclusions.

LA LITHIASE BILIAIRE

La lithiase biliaire est un état morbide dû à la formation de sable ou de calculs dans les voies biliaires.

C'est une affection souvent latente par elle-même et nombreux sont les cas où l'on trouve des calculs à l'autopsie de gens qui, pendant leur existence, n'avaient jamais présenté le moindre symptôme de lithiase.

Il existe cependant un certain nombre de signes dits « petits signes de la lithiase » qui, parfois, peuvent donner l'alarme. Ce sont :

La dyspepsie initiale des lithiasiques, signalée par les auteurs américains Mayo et Moyniham, par G. Cotte, et E. Bressot, et par Loeper, sensation de plénitude, de lourdeur à l'épigastre, apparaissant soit immédiatement après les repas, soit le plus souvent assez tardivement, quatre à cinq heures après, sensation d'oppression et douleurs parfois assez violentes calmées parfois par des vomissements bilieux ou alimentaires.

Ces troubles résistent au traitement médical habituel des dyspepsies banales. Cependant, il est très difficile de les rapporter à leur véritable cause et il faut avouer avec CHAUFFARD « qu'ils nous mettent en garde, que nous les considérons comme des signes suspects, avertisseurs d'une cholélithiase possible, mais trop souvent leur signification ne se reconnaît qu'après coup, alors que, en remontant dans l'histoire des malades, on constate leur existence

plus ou moins longtemps avant l'apparition des coliques hépatiques ».

La diarrhée prandiale, avec ce besoin impérieux de défécation faisant suite à une douleur vive et brusque à l'épigastre ou dans la région vésiculaire.

Parfois, on note l'apparition de la véritable crise gastralgique si bien décrite par Chauffard, « chez les sujets, sans écart de régime ou cause alimentaire nette, mais souvent après une fatigue physique, des secousses brusques, ou un choc émotif, apparaît une épigastralgie douloureuse, une sensation de constriction, de crampe viscérale; la crise est en général assez tardive par rapport aux repas, elle dure plus ou moins longtemps, se calme ou cesse après des applications chaudes à l'épigastre. Une fois la crise passée, le fonctionnement gastrique redevient normal. Cette allure paroxystique, cette absence de toutes douleurs dans l'intervalle des crises, voilà le fait significatif, celui qui doit nous mettre en garde ».

A signaler aussi ces migraines intermittentes, si fréquentes chez les cholélithiastiques, s'accompagnant souvent de poussées de subictère, indice d'une légère insuffisance hépatique.

La douleur diffuse et intermittente dans l'épaule droite, le signe de Murphy, dans les cas de dyspepsie initiale, sur lequel ont insisté les Américains et connu en France sous le nom d'hyperesthésie vésiculaire, le signe de R. Abrahams, qui se rapproche du précédent, et qui ne sont en somme que la traduction de la sensibilité de la vésicule biliaire.

Félix Ramond et Jacquelin ont signalé récemment deux nouveaux signes de la petite lithiase : la diminution du murmure vésiculaire à la base droite, et le signe des perforants : douleur à la pression des branches perforantes des derniers nerfs intercostaux.

En réalité et en pratique, la signature lithiasique de ces divers troubles ne se manifeste qu'à l'occasion des complications soit paroxystiques, la colique hépatique surtout, dont on a pu dire « qu'elle était la signature clinique de la lithiase », soit des syndromes cliniques permanents, cholécystite calculeuse parfois suppurée, lithiase cholédocienne avec ses poussées d'ictère, poussées d'angiocholite.

Nous ne voulons pas passer en revue la symptomatologie de ces divers syndromes, cela nous mènerait trop loin; disons cependant que rien n'est plus difficile que le diagnostic de la lithiase au début, en l'absence de toute colique hépatique. Néanmoins en cas d'hésitation, nous disposons à l'heure actuelle de deux nouveaux procédés d'investigation des plus précieux qui peuvent contribuer puissamment à éclairer le diagnostic.

La radiographie d'une part, qui peut permettre de dépister les calculs dans la vésicule, et le dosage de la cholestérinémie sanguine, par le laboratoire, les travaux de Chauffard et son école nous ayant fait connaître la valeur de ce nouveau facteur.

Voyons maintenant quelle est la pathogénie de la lithiase biliaire.

PATHOGÉNIE DE LA LITHIASE BILIAIRE

Comment se développent les calculs? On a longtemps discuté sur cette question, et les théories les plus diverses ont été tour à tour soutenues.

Les travaux de M. le Professeur A. Chauffard et de son école ont contribué en grande partie à résoudre le problème.

Nous savons que c'est une affection de l'âge adulte touchant surtout la femme, demandant souvent un terrain un peu spécial, atteignant particulièrement dans la classe aisée les familles à passé souvent entaché d'autres états diathésiques, tels que goutte, diabète, obésité.

Bouchard l'avait rattachée, comme ces diverses affections d'ailleurs, aux maladies par ralentissement de la nutrition. Cette théorie est basée sur des constatations biochimiques erronées et nous ne la citons que pour mémoire.

C'est surtout au professeur A. Chauffard, avec Guy Laroche et Grignault que revient le mérite d'avoir mis en relief l'importance de la cholestérinémie.

Lorsque la cholélithiase évolue on a toujours affaire à des hypercholestérinémiques et CHAUFFARD a pu dire à juste raison que « l'hypercholestérinémie est une des conditions pathogéniques constantes de la cholélithiase ».

Le rôle de l'infection locale a été défendu par Naunyn et Gilbert; les microbes sont éliminés rapidement par les voies biliaires. D'après Lemierre et Abrami, la moindre infection s'accompagne de ce rejet microbien et l'action de ces microbes sur les parois de la vésicule et des canaux biliaires amènerait la précipitation de la cholestérine biliaire.

Cette théorie se base sur l'existence d'une infection aiguë, qui est souvent la typhoïde, dans les antécédents des lithiasiques, et sur la présence de microbes au centre des calculs biliaires.

Cette théorie contient une part de vérité; sans avoir l'importance du facteur précédent, elle est cependant à retenir et nous allons tâcher de démontrer ce qui revient à l'un ou à l'autre de ces facteurs pathogéniques.

LA CHOLESTÉRINÉMIE

La cholestérine tend à être désignée maintenant sous le nom de cholestérol; c'est, en effet, un alcool non saturé tétracyclique, donc à poids moléculaire élevé.

C'est un corps blanc, inodore, cristallisable. Il est insoluble dans l'eau et les alcalis, légèrement soluble dans les solutions aqueuses de savons et de sels biliaires.

Il cristallise dans l'éther et le chloroforme en fines aiguilles brillantes : dans l'alcool avec une molécule d'eau de cristallisation sous forme de tablettes rombiques imbriquées avec arêtes brisées et angles rentrants.

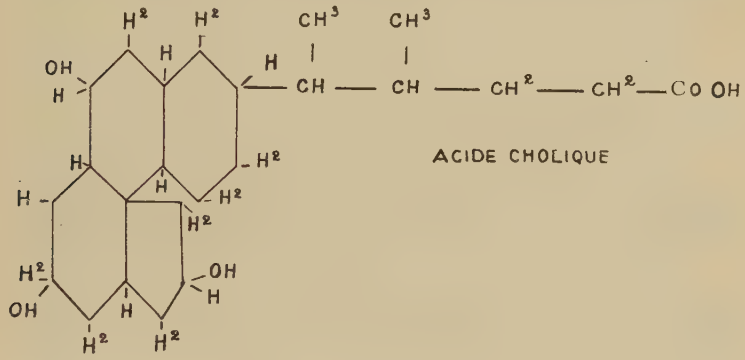
C'est un lipoïde de constitution assez complexe. Cependant, les remarquables études de Windauss et les derniers travaux de Wieland ont permis d'éclaircir le problème de sa constitution et de lui attribuer même une formule qui paraît plausible.

Ses caractères chimiques le rapprochent de l'acide cholalique ou cholique, noyau acide des sels biliaires.

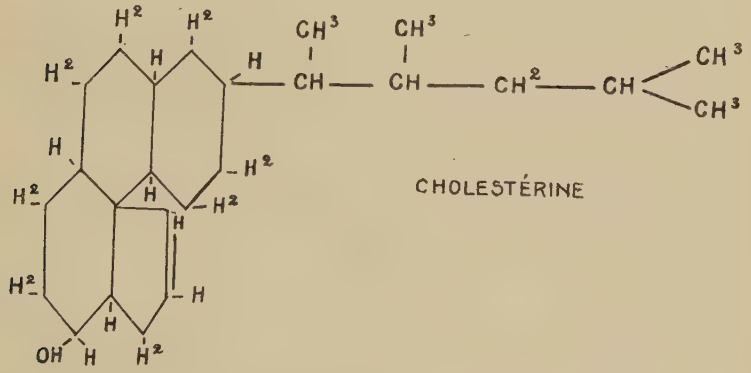
Ce fut Windauss qui apporta la preuve expérimentale de cette parenté en transformant le cholestane, substance mère de la cholestérine, en acide cholanoïque, d'où dérive l'acide cholique. Le cholestane s'obtient par réduction de la cholestérine par saturation de la double liaison et substitution d'un hydrogène à l'oxhydrile; oxydé par l'acide chromique, le cholestane donne l'acide cholanoïque. En somme, la cholestérine diffère de l'acide cholanoïque par

la présence d'un radical O H, d'une double liaison dans le noyau pentagonal et par un groupement isobutylique à la place du carboxyle.

Voici les formules attribuées à l'acide cholique et à la cholestérine :



ACIDE CHOLIQUE



CHOLESTÉRINE

La cholestérine existe dans la plupart des tissus animaux et végétaux. Elle fait partie de tous les protoplasmes cellulaires, surtout abondante au niveau des capsules surrénales, le corps jaune de l'ovaire, le système nerveux. Elle entre dans la composition des différents liquides et humeurs de l'organisme.

Le sang, le sérum surtout, en sont très riches et en contiennent normalement 1 gr. 60. Dans la bile vésiculaire son taux est indépendant de celui du sérum; il est régi par des causes locales telles que la concentration du liquide biliaire, variable aussi selon l'état de stase ou d'infection de la vésicule.

La bile circulante a un taux plus constant, mais indépendant aussi du taux dans le sérum.

Les origines de la cholestérine sont multiples. Origine exogène, constituée par les apports alimentaires, et on peut mettre en évidence l'influence de l'alimentation sur le taux de la cholestérine; il est d'ailleurs démontré que dans une espèce animale, le taux de la cholestérine est d'autant plus accusé que le régime alimentaire moyen comporte une plus grande quantité de cholestérine.

Il est prouvé que la cholestérine a parfois une origine endogène; on sait qu'il existe de l'hypercholestérinémie pendant la grossesse et qui paraît être sous la dépendance d'une sécrétion du corps jaune de l'ovaire.

Voyons maintenant quelle est l'action de certains facteurs pathologiques sur la cholestérinémie.

Variations pathologiques de la cholestérinémie

Il est des affections qui n'ont aucune action sur le taux de la cholestérine : les cardiopathies, les cirrhoses du foie, le diabète, la tuberculose, le cancer, l'ictère hémolytique, etc...

L'influence des infections aiguës est intéressante à signaler : dans les infections légères, peu de modifications; dans

les infections graves, à l'hypocholestérinémie de la période d'état fait suite une hypercholestérinémie à la convalescence.

Quant aux affections s'accompagnant d'hypercholestérinémie, à noter les brightiques, et certaines affections hépatiques, la lithiase biliaire surtout.

L'hypercholestérinémie chez les lithiasiques

En résumé, on retrouve l'hypercholestérinémie chez les femmes enceintes, chez les brightiques, chez les cholélithiasiques.

Dans la grossesse, nous avons déjà signalé l'influence du corps jaune, paraissant doué d'une fonction cholestérigénique.

Chez les brightiques, on note une hypertrophie des capsules surrénales dont l'hyperfonctionnement expliquerait l'hypercholestérinémie.

Chez les cholélithiasiques, les capsules surrénales sont normales; l'apport alimentaire ne peut être mis en cause; ces malades, malgré le régime, restent hypercholestérinémiques. Il faut donc chercher plus loin la lésion, le trouble initial.

Nous savons que dans les ictères expérimentaux, la cholestérine augmente dans le sang, et y est retenue au même titre que les autres éléments de la bile; on peut dans ce cas parler de cholestérinémie passive, d'hypercholestérinémie par rétention.

Mais ce n'est pas la règle. Jusqu'à ces dernières années, on pensait que la jaunisse et la décoloration des matières

fécales suffisaient à faire connaître l'entrave apportée au cours de la bile; on a cru, en notant la rétention des pigments biliaires, que tous les autres éléments de la bile étaient retenus parallèlement dans le sang.

Les recherches récentes (Lemierre et Brulé, Lemierre et Abrami, Brault et Garban...), nous ont prouvé qu'il n'en était rien; les rétentions biliaires dissociées sont possibles et même fréquentes. Tantôt les pigments biliaires sont seuls retenus alors que les sels biliaires passent dans l'intestin; tantôt la rétention porte isolément sur les sels biliaires comme cela se voit à la fin d'un ictère catarrhal; le malade paraît guéri mais conserve encore prurit et brachycardie, signes cliniques de rétention des sels biliaires, leur absence dans l'intestin étant d'ailleurs prouvée par l'épreuve des hémoconies.

Il est évident que l'explication de tels faits ne peut être trouvée dans une simple obstruction de canaux biliaires et le pouvoir de sélectionner ainsi dans l'organisme entre les constituants biliaires implique l'intervention d'un acte glandulaire, l'intervention de la cellule hépatique.

Dans la cholélithiase on note de l'hypercholestérinémie à défaut de la rétention des autres éléments biliaires. Ne pourrait-on pas parler là aussi de rétention dissociée? Ne faudrait-il pas attribuer également à la cellule hépatique un rôle actif?

D'ailleurs, par ce fait que la cholestérinémie est un acte physiologique et constant, que son taux varie temporairement suivant le régime, il faut admettre un processus de régulation de la cholestérinémie dans la glande hépatique.

A. Chauffard lui-même a dit « qu'il paraît vraisemblable d'admettre que la cholestérine et les graisses de la bile sont dues à une sécrétion épithéliale des canaux biliaires... et le siège d'élection se trouve au niveau des radicules biliaires et au voisinage de la glande hépatique ».

Dans certains cas d'insuffisance hépatique on noterait un trouble de cette régulation amenant l'hypercholestérinémie.

Pourquoi la cholestérine biliaire précipite-t-elle? Par suite d'un défaut de solubilisation, le dissolvant normal paraissant être les sels biliaires.

La cholestérine sanguine, d'après Grigaut, s'élimine en effet par le foie, sous forme d'un produit de transformation, l'acide cholalique, noyau acide des sels biliaires constitués par l'adjonction à l'acide cholalique de la taurine et du glycocolle.

La rétention de la cholestérine dans le sérum entraîne l'hypogénèse des sels biliaires, agent de solubilisation de la cholestérine, et par suite la précipitation de la cholestérine biliaire.

En résumé, l'hypercholestérinémie des cholélithiasiques semble pouvoir être rapportée à une lésion de la cellule hépatique entraînant un trouble fonctionnel du foie.

Cette hypercholestérinémie ne nous paraît donc qu'une forme spéciale d'insuffisance hépatique.

Rôle de l'infection dans la lithiase biliaire

Dans ses travaux Naunyn a insisté sur la part de l'infection dans la lithiase et lui a attribué le rôle capital; elle serait nécessaire pour entraîner le catarrhe qui, avec la stase, serait le facteur essentiel de la formation des calculs biliaires. Cette infection amènerait l'inflammation catarrhale de la muqueuse vésiculaire, l'épithélium desquamé formant un noyau central autour duquel s'accumule la cholestérine.

Les thèses de Dupré et Létienne, les travaux de Gilbert et de ses élèves nous ont montré la fréquence de l'infection latente des voies biliaires par le coli-bacille l'Eberth et les anaérobies.

S'il est difficile de généraliser, nombreux sont les cas où l'on ne saurait nier le rôle de ce facteur infectieux.

Depuis Dupré, on sait le rôle que joue l'infection dans la colique hépatique; elle se traduit par une légère poussée thermique et une réaction générale plus ou moins vive : elle est l'expression d'un certain degré d'angiocholécistite.

Gilbert n'a-t-il pas dit que tout lithiasique était un infecté des voies biliaires.

Sans aller jusqu'à prétendre avec Pauchet que la crise de colique hépatique n'est qu'une poussée inflammatoire et infectieuse analogue à la crise d'appendicite, il paraît démontré que l'élément infectieux manque rarement.

Le Traitement pathogénique de la lithiase biliaire

L'étude précédente nous permet de poser les conclusions suivantes :

Toute manifestation de la lithiase biliaire est fonction de deux phénomènes pathogéniques importants : l'hypercholestérinémie et l'infection; à la base de tout ceci un trouble fonctionnel de la cellule hépatique qui ne transforme plus, comme elle doit le faire normalement, la cholestérine en acide cholalique et en sels biliaires avant de l'éliminer par la bile, d'où rétention de cholestérine dans le sérum et hypogénèse de sels biliaires qui sont les meilleurs solvants de cet excès de cholestérine insuffisamment maintenu en dissolution.

Ce sont ces notions essentielles qui doivent dominer le traitement actuel.

D'abord et avant tout, un régime alimentaire spécial, le régime classique hypocholestérinémique et eupeptique, complété d'ailleurs par la cure hydro-minérale.

Quant au traitement médicamenteux, il devra viser un double but :

D'une part stimuler la cellule hépatique, réaliser une sorte d'opothérapie biliaire, faciliter la dissolution des calculs, et favoriser l'élimination de la cholestérine.

D'autre part, réaliser l'antisepsie biliaire.

L'association de l'acide cholique cristallisé pur et de l'hexaméthylène-tétramine remplit ce double but.

Puissant cholagogue, fludifiant la cholestérine et facilitant son élimination, tout en étant un agent opothérapique précieux par son acide cholique et assurant la désinfection biliaire par son hexaméthylène-tétramine.

A vrai dire, ces notions pathogéniques étaient représentées en thérapeutique par l'utilisation simultanée ou consécutive de l'héxaméthylène-tétramine et de l'opothérapie biliaire, mais nous pensons que les résultats obtenus ne sont pas comparables à ceux que donne la synergie médicamenteuse des deux médications réunies en une seule.

L'opothérapie dans la lithiase biliaire a déjà été tentée avec quelques succès : on a prescrit les divers extraits hépatiques et biliaires mais sans en obtenir tous les résultats espérés; d'ailleurs, leur emploi chez ces malades hypercholestérinémiques est un peu illogique à cause de la cholestérine que contiennent ces divers extraits.

L'acide cholique ou cholalique, acide biliaire extrait du fiel de bœuf, ne présente pas les inconvénients de ces divers produits, étant purifié, cristallisé, et par suite exempt des constituants de la bile ne convenant pas aux cholélithiasiques, tels que la cholestérine.

Nous faisons donc ainsi une opothérapie rationnelle et de plus nous donnons des acides biliaires à ces malades chez lesquels la précipitation de la cholestérine est due à une insuffisance de ces sels biliaires; nous pouvons, par suite, espérer dissoudre cet excès de cholestérine et faciliter ainsi son élimination.

Nous allons d'ailleurs revenir sur les propriétés pharmacologiques et chimiques de l'acide cholique et des acides biliaires, après avoir signalé le rôle de l'hexaméthylène-tétramine dans la désinfection des voies biliaires.

L'hexaméthylène-tétramine
désinfectant des voies biliaires

L'héxaméthylène-tétramine $(CH^2)^6\ N^4$, est un corps trop bien défini et depuis trop longtemps classique comme antiseptique urinaire pour qu'il soit nécessaire d'insister sur sa constitution ou ses propriétés chimiques ou pharmacologiques.

Son emploi comme antiseptique biliaire est recommandé à la rubrique traitement de la plupart des traités des maladies du foie et des voies biliaires.

Rappelons l'avis du professeur Chauffard au sujet de cette désinfection biliaire : il faut, dit-il, qu'un tel antiseptique s'élimine d'abord et avant tout par la bile, qu'il soit peu toxique pour le foie et pour les reins et qu'il soit suffisamment actif pour modifier réellement le processus d'infection biliaire.

L'héxaméthylène-tétramine, administrée à des malades porteurs de fistules biliaires opératoires, fait rapidement diminuer la pullulation microbienne dans la bile.

Dans quatre cas cités par Croves une bile riche en Eberth et en colibacille ne donnait plus en culture sur plaque, après administration d'hexaméthylène-tétramine, que quelques colonies sans importance, ou même devenait stérile.

Au point de vue rénal le professeur Castaigne dit de l'hexaméthylène-tétramine : « Ni caustique, ni toxique, elle agit d'une façon pleine et entière, sans réactions locales ni générales, amenant une diurèse marquée, continue, rapide et régulière. »

Voilà donc démontrée l'importance de l'hexaméthylène-tétramine comme désinfectant des voies biliaires.

L'ACIDE CHOLIQUE ET LES ACIDES BILIAIRES

Etude chimique et constitution

L'acide cholique ou cholalique est le représentant le plus important des acides biliaires simples non hydrolysables.

Nous savons que la bile contient normalement des acides biliaires à l'état de sels.

Ces acides biliaires normaux sont les produits de conjugaison des acides biliaires simples non hydrolysables: acide cholique, désoxycholique, antropodesoxycholique, lithocholique, etc., avec le glycocolle et la taurine. On y ajoute l'acide choléïnique et l'acide fellique, mais de récentes recherches ont démontré que ce dernier acide n'est qu'un acide choléïnique impur.

Les acides biliaires conjugués les plus importants sont les acides glycocholique, taurocholique et glycocholéïnique. Les acides glycodesoxycholique et glycoantropodesoxycholique ont été également trouvés dans la bile de l'homme mais n'ont pas été décrits, jusqu'ici, comme produits purs.

L'acide glycocholique, acide cholique et glycocolle, est le plus répandu des acides biliaires conjugués de la bile de l'homme; il cristallise en fines aiguilles, sans point de fusion net. Il est soluble dans l'eau chaude, assez soluble dans l'alcool à 50 %, soluble dans l'alcool pur. La ben-

zine, le chloroforme et l'éther n'en dissolvent que des traces.

Une ébullition prolongée dans de l'eau le transforme en acide paraglycocholique, modification très peu soluble. Les sels alcalino-terreux de l'acide glychocholique sont solubles dans l'eau.

L'acide taurocholique, acide cholique plus taurine, se rencontre en quantités très variables dans la bile humaine (1/4 à 1/2 de la teneur en acide glycocholique). Il est très abondant dans le fiel de bœuf et constitue presque seul la totalité des acides biliaires conjugués de la bile du chien.

Il se présente en prismes ou aiguilles, sans point de fusion nettement déterminé. Il est très soluble dans l'eau, et pas du tout dans l'éther; ses solutions précipitent l'albumine. Ses sels alcalino-terreux ne sont pas solubles dans l'eau.

L'acide glycocholéïnique,, acide cholèïnique plus glycocolle, forme de fines aiguilles fusibles à 155-176°. Il est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, peu dans l'éther et l'acétone, à peine soluble dans la benzine et le chloroforme. Ses sels alcalino-terreux sont insolubles dans l'eau.

Les acides biliaires simples non hydrolysables prennent naissance à côté de la taurine et du glycocolle par ébullition prolongée en solution alcaline. Chez l'homme ces acides biliaires sont représentés d'après Wieland par :

L'acide cholique, le plus abondant.

L'acide désoxycholique (1/3 du précédent).

L'acide antropodesoxycholique, en proportion un peu plus faible que le précédent.

L'acide choléïnique, produit d'addition complexe, fort stable, en quantités assez grandes.

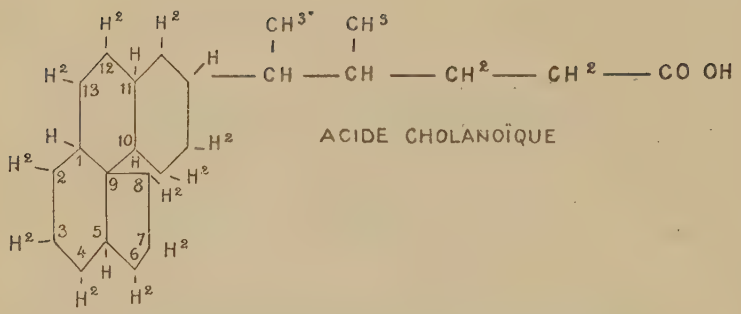
L'acide lithocholique (quantités très faibles), etc...

Dans le fiel de bœuf, le rapport de l'acide disoxycholique à l'acide cholique est de 1 à 8 (Wieland). On a pu déceler également dans le fiel de bœuf la présence d'acide antropodesoxycholique mais en quantités extrêmement faibles. De même l'acide lithocholique ne s'y trouve qu'à l'état de traces. Quant à l'acide chénodesoxycholique trouvé dans la bile de l'oie, il serait en réalité identique à l'acide antropodesoxycholique.

Tous ces acides sont considérés comme des dérivés mono ou polyhydroxylés de l'acide cholanoïque.

Cet acide, après les travaux les plus récents, est constitué par un système hydro-aromatique complexe, tétracyclique, formé par la condensation de trois noyaux hexagonaux entre eux et avec un noyau pentagonal.

L'un des trois noyaux hexagonaux porte une chaîne latérale penta-carbonée et bisubstituée, terminée par un carboxyle. La situation exacte de cette chaîne latérale ne peut être fixée avec certitude. La formule de constitution probable de l'acide cholanoïque est la suivante.



D'après les derniers travaux de Wieland, les divers acides biliaires simples sont les dérivés suivants de l'acide cholanoïque :

L'acide lithocholique est l'acide 3-oxy-cholanoïque;

L'acide desoxycholique est l'acide 3-7-dioxy-cholanoïque;

L'acide antropodesoxycholique 3-13-dioxy-cholanoïque;

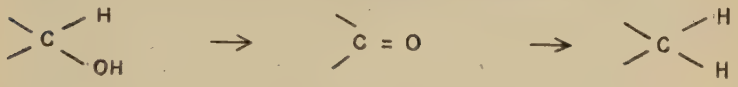
L'acide cholique est l'acide 3-7-13-trioxy-cholanoïque;

Pour l'acide antropodesoxycholique cette relation avec l'acide cholanoïque n'a pu encore être démontrée de façon irréfutable, elle paraît toutefois très vraisemblable d'après les travaux de Wieland.

L'acide cholanoïque cristallise dans l'alcool en aiguilles fusibles à 164°. Son éther éthylique fond à 93°, bout à 273° sous un pression de 12 mm. Si l'on distille un mélange de cholanoate de sodium et de chaux sodée, on n'obtient pas comme on devrait s'y attendre du cholane; il y a perte d'hydrogène et l'on aboutit au déhydrocholane.

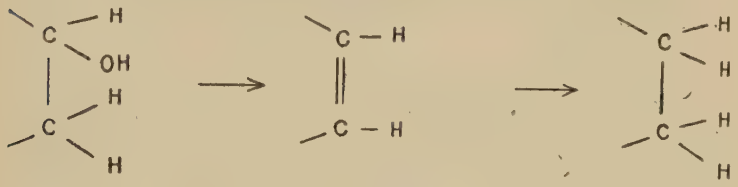
Cette parenté entre ces acides a été démontrée comme

suit : oxydés par l'acide chronique, ils fournissent tous des acides déshydrogénés qui, par réduction à l'aide d'amalgame de zinc et d'une solution concentrée d'acide chlohydrique dans l'acide acétique, se transforment en acide cholanoïque d'après le schéma suivant :

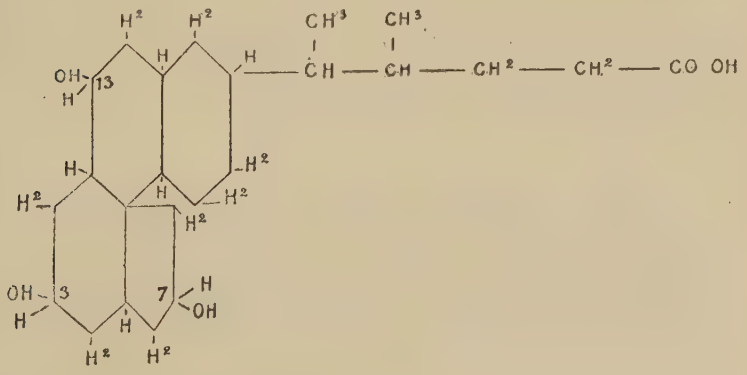


Les acides lithocholique, désoxycholique et cholique peuvent être déshydratés dans le vide; ils donnent ainsi naissance à trois acides non saturés : les acides cholénique, choladianique, cholatriénique.

Ces trois acides soumis à la réduction catalytique fournissent tout trois l'acide cholanoïque d'après le schéma :



L'acide cholique ou cholalique est le plus important des acides biliaires simples. Nous avons vu que c'est l'acide — 3-7-13-trioxycholanoïque. Sa formule de constitution est la suivante :



Avec une molécule d'eau de cristallisation, l'acide cholique se présente sous forme de prismes, avec une molécule d'alcool sous forme de tétraèdres.

L'acide cholique est très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther et l'acétone. Il est soluble dans 20 parties d'alcool et dans 1 partie d'acide acétique glacial.

Son pouvoir rotatoire spécifique (ramené à la molécule anhydre) est de +37.02. Ses sels alcalins sont peu solubles dans l'alcool et se dissolvent dans 30 parties d'eau froide. L'acide cholique anhydre fond à 197°. Chauffé dans l'acide acétique glacial avec du chlorure de zinc, il se transforme par perte d'une molécule d'eau en acide apocholique.

Nous avons déjà signalé dans la première partie de ce travail la parenté de l'acide cholique et de la cholestérine.

Les acides choliques et les acides biliaires présentent quelques réactions colorées caractéristiques.

La réaction de Pettenkofer (procédé de recherche des acides biliaires) coloration rouge pourpre par l'action de l'acide sulfurique concentré en présence d'une trace de sucre de canne ou de furfurol (Mylius).

La réaction colorée à l'iode : l'acide cholique forme avec l'iode un composé bleu. En additionnant un extrait alcoolique d'acide cholique d'une solution à 10 % d'iodure de potassium, puis en diluant avec de l'eau, il se

dépose des aiguilles en amas qui, vues par transparence, paraissent bleues.

La réaction colorée avec l'acide chlorhydrique : en ajoutant à température ordinaire de l'acide cholique pulvérisé à de l'acide chlorhydrique à 25 %, on obtient une solution bleu-violette.

Obtention et séparation des acides biliaires simples

On prépare les acides biliaires à partir du fiel de bœuf. La séparation de l'acide cholique à l'état pur s'effectue sans difficultés particulières.

Avec les acides désoxycholique et choléïnique c'est déjà plus compliqué — quant aux acides antropodesoxycholique et lithocholique, leur obtention à l'état pur présente des difficultés techniques considérables. Ils n'ont du reste été obtenus à l'état pur que depuis peu.

Nous n'exposerons ici que les principes de la méthode permettant d'obtenir les principaux de ces acides.

Après avoir éliminé la mucine (dissolution dans l'alcool, filtration puis distillation de l'alcool) on additionne la bile de lessive de potasse, puis on fait bouillir pendant 24 à 36 heures en vase ouvert; en même temps que le produit se concentre, les acides conjugués se dédoublent en leurs constituants. Le produit de réaction est dilué avec de l'eau, agité avec de l'éther de pétrole puis précipité par addition d'acide chlorhydrique. Les acides gras qui se sont séparés restent dans le dissolvant organique. Les acides biliaires bruts sont recueillis sur un filtre et soigneusement séchés. On les fait bouillir ensuite dans 1 1/2 fois leur poids d'alcool, puis on laisse refroidir — on obtient déjà ainsi l'acide cholique brut car c'est le moins soluble des acides biliaires. Les liqueurs alcooliques sont additionnées

de lessive de soude concentrée et l'acide cholique se précipite sous la forme de son sel sodique presque totalement insoluble dans l'alcool (procédé de Laugheld). On récupère dans cette deuxième opération encore 10 % d'acide cholique. Ce procédé de Laugheld permet également de purifier l'acide cholique brut obtenu tout d'abord.

On purifie également l'acide cholique par recristallisation en nature dans l'alcool. On obtient ainsi de l'acide cholique pratiquement pur, fusible à 197°. Les recherches de Wieland ont démontré cependant que cet acide renferme encore fréquemment des traces d'acides choléïniques ou d'acides gras, très énergiquement fixés et dont la présence n'abaisse pas pour ainsi dire le point de fusion.

Pour obtenir un acide cholique absolument pur, il est nécessaire d'en préparer d'abord un éther. L'éther cholique étant beaucoup soluble dans les dissolvants organiques, que les éthers des autres acides en présence, éthers des acides gras compris, se sépare facilement. On le purifie par cristallisation dans l'éther acétique puis on le saponifie par l'éthylate de sodium.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ACIDE CHOLIQUE ET DES SELS BILIAIRES

a) *Action sur la digestion*

Les sels biliaires excitent le péristaltisme intestinal et entravent indirectement les putréfactions intestinales; ils favorisent le développement de certaines espèces microbiennes (le colibacille) au détriment des anaérobies, élé-

ments principaux des putréfactions et ils entravent l'action des ferments bactériens sur les matières fermentescibles. (H. Roger.)

Ils jouent un rôle dans la digestion des hydrates de carbone et des sucres en favorisant l'action de l'amylase pancréatique et de la lactase intestinale.

Ils ont surtout un rôle considérable dans l'absorption des graisses, rôle prouvé depuis les expériences de Dastre.

Rockford admet que cette propriété est due en particulier au sel sodique de l'acide glycocholique, opinion confirmée par les travaux de Türth et Schütz qui attribuent l'action lipasique de la bile aux glycocholates et taurocholates où même à leurs constituants : l'acide cholique.

Chez l'homme l'absorption de taurocholate de sodium et d'acide cholique augmente nettement la lipolyse (Volhard).

La résorption des graisses, ou du moins de la majeure partie d'entre elles, n'a lieu qu'après une saponification complète considérablement facilitée par la bile, c'est-à-dire ses acides biliaires. En effet, la digestion pancréatique ne suffit pas, malgré l'action énergique de la stéapsine, car les acides gras insolubles qui prennent naissance ne sont pas résorbés dans l'intestin. Autrement dit, l'alcali de la bile forme, avec les acides gras, des savons que les acides biliaires dissolvent.

On peut mettre en évidence le remarquable pouvoir dissolvant des acides biliaires vis-à-vis des acides gras supérieurs et des lipases de la façon uivante :

Une suspension laiteuse de lécithine est clarifiée par l'addition de sels biliaires : on voit disparaître ces particules du champ de l'ultra-microscope.

Les acides biliaires constituent avec la lécithine et la cholestérine, en présence de savons, un système physico-chimique dans lequel les acides gras deviennent si solubles que la majeure partie d'entre eux passent dans les conditions physiologiques normales, sous une forme colloïdale soluble dans l'eau (recherches de Moore et Rockwood, de Pflüger et Rossi).

b) *Action sur la tension superficielle*

On sait depuis longtemps que la bile possède une très faible tension superficielle. Cette propriété est le fait des sels biliaires. Cela explique pourquoi l'urine des malades qui font de la rétention de sels biliaires présente une diminution de la tension superficielle (réaction de Hay).

c) *Action sur le cœur*

Les sels biliaires exercent sur le cœur une action modératrice analogue à celle de la digitale.

Après injection de sels biliaires le pouls se ralentit et se maintient quelque temps à 40-50 pulsations par minute. Cette brachycardie a suscité de nombreux travaux.

Bard en fait une fausse brachycardie, provoquée par

un rythme couplé dont la deuxième systole ne serait pas perceptible à la radiale.

Pour Lian et Lyon-Caen, il s'agirait d'une brachycardie vraie et totale se rapprochant des brachycardies nerveuses.

d) *Action sur la sécrétion biliaire*

De toutes les propriétés biologiques des acides biliaires la plus importante, et de beaucoup, est leur action cholagogue.

D'après E. Stadelmann, cette action est due aux acides glycocholique et taurocholique où à leurs sels formés dans le milieu intestinal alcalin. Cet auteur admet que la bile par ses sels biliaires est de loin le meilleur et le plus certain des cholagogues réellement actifs. Il a publié sur ce sujet un nombre considérable de recherches effectuées soit avec la propre bile de l'animal, soit avec les sels qu'il en avait extraits, soit avec les divers acides biliaires cliniquement purs. Nous ne retiendrons de l'ensemble des résultats obtenus avec des fistules de vésicules biliaires pratiquées sur des chiens, que les points suivants :

La bile individuelle ou les acides qu'on en extrait agit moins énergiquement que celle d'une autre espèce.

Les acides biliaires donnés par l'expérimentateur n'ont jamais provoqué de troubles digestifs chez les animaux : l'apétit restait bon et l'état général satisfaisant, quoiqu'ils

eussent reçu parfois durant des mois des quantités plus ou moins grandes d'acides biliaires.

L'action de ces acides sur la sécrétion biliaire fut tout à fait remarquable. L'ingurgitation de 4-5 gr. suffit à provoquer 24 heures plus tard une augmentation à 100 % qui peut être maintenue en doublant la dose journalière sans que l'animal en ressentît le moindre malaise. On retrouve la majeure partie de ces acides dans la bile de l'animal : par conséquent, ils avaient été absorbés par l'intestin, puis éliminés par le foie.

D'autres auteurs, comme Schiff, Sokoloff, Plaff et Balch, confirment cette action cholagogue des sels biliaires.

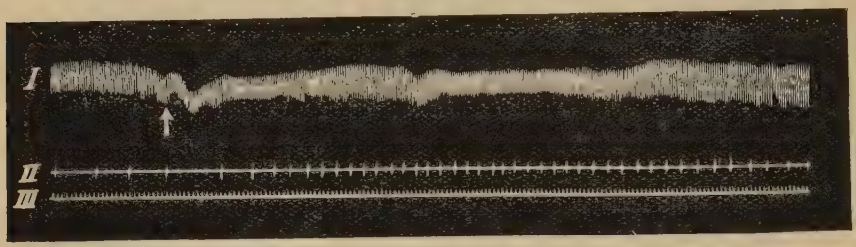
Jules Pohl a repris ces études beaucoup plus récemment et a mis en évidence les remarquables effets cholagogues du cholate de sodium. La secrétion biliaire des lapins auxquels il avait injecté par voie intraveineuse de 0.15 à 0.5 migr. de ces sels fut augmentée de 46 à 110 %.

Rothlin, dans ses expériences inédites, a étudié l'action cholagogue du cholate de sodium sur le chat (narcosé à l'uréthane) et sur le lapin. Il leur a injecté dans la veine 2 cc. d'une solution et 1 % de ce sel. Dans le premier cas la secrétion biliaire a rapidement doublé; dans le second, elle a quintuplé.

Les graphiques ci-dessous sont d'ailleurs suffisamment explicites par eux-mêmes.

1°. — Chez le chat.

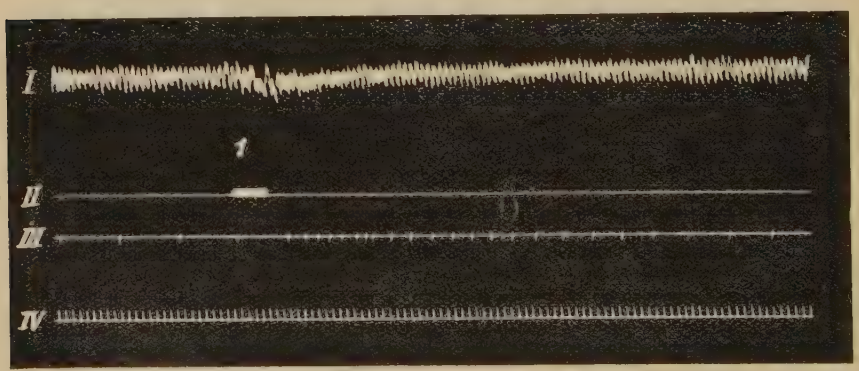
Après une injection endoveineuse de 2 cc. de *cholate de soude* à *1* %, on constate, par la canule compte-gouttes introduite dans le cholédoque, **un écoulement de bile deux fois plus abondant**



I. Tension artérielle chez un chat narcotisé à l'uréthane.
II. Enregistrement de la quantité de bile qui s'écoule par la canule compte-gouttes introduite dans le cholédoque.
III. Temps de l'écoulement en secondes (chaque trait correspond à une durée de 6 secondes).

2°. — Chez le lapin.

Après une injection endoveineuse de 2 cc. de *cholate de soude* à *2* %, on constate, par la canule compte-gouttes introduite dans le cholédoque, **un écoulement de bile cinq fois plus abondant**



I. Tension artérielle du lapin narcotisé à l'uréthane.
II. Injections de 2 cc. de *cholate de soude* à 2 %.
III. Enregistrement de la quantité de bile qui s'écoule par la canule compte-gouttes introduite dans le cholédoque.
V. Temps de l'écoulement en secondes (chaque trait correspond à 6 secondes).

Etude clinique

Puisque la lithiase biliaire est fonction de deux facteurs essentiels, l'hypercholestérinémie et l'infection, nous avons recherché quels effets thérapeutiques pouvaient avoir sur cette maladie l'acide cholique cristallisé, dont nous venons d'étudier les propriétés décholestérinisantes, associé à l'hexaméthylène tetramine, désinfectant biliaire.

Voici les observations que nous avons pu recueillir :

OBSERVATIONS

Observation I

Lithiase biliaire — Cholécystite.

M^me^ P.

Malade âgée de 53 ans, atteinte depuis plusieurs années de malaises divers (anorexie, dégoût des aliments gras, digestions lentes et pénibles, crampes d'estomac), avec retentissement sur l'état général (somnolence, abattement, dégoût du travail, asthénie).

En 1918, première crise de colique hépathique bien caractérisée; depuis cette époque, les crises augmentent d'intensité et de fréquence, mais sans douleur hépatique dans l'intervalle des accès.

Depuis 1922, douleur au niveau de la vésicule, sourde mais constante, douleur à la pression, au moindre faux pas. Son médecin constate une cholécystite calculeuse; un chirurgien propose, avec raison, une intervention chirurgicale dont la malade ne veut à aucun prix malgré son état.

Au début de 1923, cette malade consulte le docteur Vialard qui constate l'état hypertrophique de la vésicule biliaire douloureuse, se dessinant très nettement sous la peau et qui insiste sur la nécessité d'une intervention.

Observation II

Lithiase biliaire

M^lle B.

Malade âgée de 30 ans, cardiaque ayant présenté plusieurs crises de coliques hépathiques complètes.

Est atteinte régulièrement chaque printemps après les mois d'hiver, de sédentérité et d'alimentation carnée, de crises ébauchées caractérisées par anorexie, vomissements bilieux le matin, teinte subictérique, constipation.

Traitée pendant deux mois par l'extrait total de bile. A dû cesser cette médication à cause des spasmes douloureux qu'elle déterminait.

En 1923, après une cure de 10 jours par l'acide cholique cristallisé, associé à l'hexaméthylène-tétramine (4 dragées par jour) les douleurs et les vomissements cessent, le subictère et la constipation cèdent également d'une façon durable.

Observation III

Lihiase biliaire

M. Louis M.

Typhoïde pendant la guerre, constipation consécutive sans répercussion sur les voies biliaires et état général.

Ces symptômes persistent après la démobilisation du malade. Bientôt après (1919) apparaissent des crises de rétention biliaire,

avec subictère, urines urobilinuriques, pigmentation cutanée, prurit rebellle.

Sédation momentanée des symptômes après purgatif salin et calomel. Cholécystite en 1921. Régime sévère et doses quotidiennes d'huile de paraffine (1 cuillerée à bouche le soir), légère amélioration mais persistance des crises, de la teinte subictérique et de l'asthénie.

Après plusieurs cures à l'acide cholique les crises disparaissent, l'état général redevient presque normal et graduellement la constipation cesse d'une façon durable.

Observation IV

Insuffisance hépathique — Ictère par rétention

M^me^ B.

Depuis plusieurs années crises mensuelles d'insuffisance hépathique, avec anorexie, langue saburrale, douleur, vomissements, subictère. Amélioration incomplète entre chaque crise.

En mars 1923, crise plus violente avec ictère; teinte jaune des téguments, urines pigmentées, décoloration des selles, prurit, ralentissement du pouls.

Le malade est traité par l'extrait total de bile qui sans aucun résultat favorable amène des spasmes douloureux.

Administration de l'acide cholique cristallisé associé à l'héxaméthylène-tétramine (4 dragées par jour) pendant 10 jours, amélioration puis guérison le quinzième jour.

Observation V

Mme D.

Malade âgée de 30 ans, sujette à des crises d'entérite accompagnées de constipation et de congestion douloureuse de la vésicule biliaire.

Appétit inégal, anorexie presque complète quand la constipation existe depuis quelques jours et ensuite l'appétit est considérable quand l'intestin s'est exonéré.

Cette malade a essayé toutes les médications possibles de la constipation et absorbé tous les laxatifs minéraux et végétaux. Cette malade consulte le Dr Galand qui note une douleur dans la région sous-costale droite et la présence d'une vésicule très sensible.

La constipation existe depuis six jours, le facies est pâle subictique.

Cataplasme laudanisé sur région vésiculaire et absorption de 250 cc. d'huile d'olive vierge.

Courte et insuffisante amélioration.

On prescrit alors l'acide cholique cristallisé associé à l'hexaméthylène-trétamine : huit comprimés (2 comprimés toutes les 4 heures), douze heures après une selle mastic apparaît accompagnée de légères coliques.

En présence de ce résultat on continue à prescrire le médicament aux mêmes doses pendant quatre jours et ensuite six dragées par 24 heures.

En une huitaine de jours tout est rentré dans l'ordre. La vésicule a repris son volume normal et n'est plus douloureuse, la constipation n'existe plus.

Observation VI

Lithiase biliaire

M^me^ F. R.

Malade âgée de 47 ans, hépatique avec les symptômes suivants : appétit inégal, fréquentes migraines, constipation opiniâtre.

Après un examen minutieux, il apparaît que le foie est seul responsable des troubles observés; la région de l'hypocondre droit est douloureuse, sensibilité légère à la région vésiculaire.

On prescrit six dragées d'acide cholique cristallisé pendant huit jours, trois à la fin des deux principaux repas. La douleur de la vésicule est la première à disparaître.

Le traitement est continué à raison de quatre dragées par jour pendant quinze jours. Excellents résultats, le foie a repris son volume normal, la constipation n'existe plus.

Depuis lors cette malade reprend chaque mois sa cure à raison de quatre comprimés par 24 heures pendant quinze jours et les bons résultats obtenus se maintiennent.

Observation VII

Hospice Général de Tours, Salle 15cl.

Lithiase biliaire avec poussée d'ictère

M^me^ H.

Couturière, 21 ans. Entre à la salle 15 *cl.* le 18 mars 1926 pour lithiase biliaire.

Première colique hépatique en septembre 1925 ; deuxième colique hépatique en février 1926.

Elle présente, à son entrée à l'hôpital, un ictère assez marqué sur les téguments et les conjonctives. Douleur localisée dans la région pancréatico-cholédocienne.

Urines rares et pigmentées contenant des sels biliaires et des pigments biliaires. Matières décolorées.

Nous mettons la malade au traitement par l'acide cholique cristallisé associé à l'hexaméthylène-tétramine (trois comprimés matin et soir).

L'ictère commence à pâlir le troisième jour, puis s'atténue de jour en jour pour disparaître le 25 mars. On arrête le traitement.

Nouvelle poussée d'ictère le 27 mars avec légère colique vésiculaire.

On reprend le traitement à la même dose ; l'ictère et les douleurs disparaissent en quelques jours ; les urines redeviennent claires, les selles se recolorent.

La malade sort guérie le 4 avril.

Observation VIII

Due à l'obligeance de M. le Docteur Malet,
Chef de clinique à l'Ecole de Médecine de Tours.
Lithiase chronique avec gros foie douloureux

M^me^ P.

Malade âgée de 53 ans, de famille arthritique, de Tours. En 1907 a commencé à éprouver des signes d'entérocolite avec alter-

natives de diarrhée et de constipation, vomissements bilieux, foie sensible.

La cure de Vichy est conseillée et la malade s'y soumet cinq années de suite, de 1908 à 1913. La cure est très mal supportée, provoque des coliques hépatiques.

Le Docteur Ther, de Vichy, l'engage à faire des demi-cures comme durée et comme intensité, et finalement de suspendre totalement les cures de Vichy.

Durant toute la guerre, série de petites crises.

La malade est vue par notre Maître, le Docteur Malet, au mois de février 1926. Elle souffre dans l'hypocondre droit et dans le dos et redoute les moindres déplacements.

Elle a usé de tous les cholagogues. Elle est faible, nerveuse, dort mal, digère mal. Son foie est gros, dur, douloureux, la vésicule est très sensible.

La malade accepte le traitement par l'acide cholique cristallisé associé à l'héxaméthylène-tétramine.

Elle commence le 7 février par trois comprimés par jour qu'elle supporte très bien. Elle sent, dans les jours qui suivent, une amélioration très sensible.

L'hypocondre droit est moins lourd, elle souffre moins de l'épaule droite et du creux de l'estomac, le foie diminue sensiblement de volume et la vésicule est moins sensible.

Le 17 février : grosse amélioration morale et physique; les nuits sont bonnes et l'appétit revient.

Le 29 février : le foie a repris ses dimensions sensiblement normales. La vésicule est à peine sensible. Les selles sont spontanées et quotidiennes.

Le 10 mars : l'amélioration se poursuit, l'état général est meilleur et la malade commence à reprendre ses occupations normales.

Le 25 mars : la malade a cessé le traitement : elle accuse une amélioration très marquée, n'a plus de douleurs et se livre à ses occupations habituelles.

Observation IX

Due à l'obligeance de M. le Docteur Malet,

Chef de clinique à l'Ecole de Médecine de Tours.

Ictère catarrhal

M. Pierre B.

Malade âgé de 17 ans, cholémique familial.

Fait à l'occasion d'une poussée grippale un ictère catarrhal bénin des plus nets.

Le malade, vu par le Dr Malet le 20 avril 1926, présente un ictère très marqué au niveau des téguments et des muqueuses. Les urines sont foncées et contiennent des pigments et des sels biliaires; les selles sont décolorées, état saburral avec nausées. Frottements pleuraux à la base droite, prurit intense.

Traitement : régime, calomel, lavements tièdes, cinq comprimés d'acide cholique associé à l'héxaméthylène-tétramine par jour.

25 avril : l'ictère s'atténue, les urines sont plus claires, les nausées ont disparu.

1er mai : l'ictère a presque complètement disparu, les urines, claires, ne contiennent plus de pigments biliaires, les matières sont panachées.

7 mai : le malade, complètement guéri, peut reprendre ses occupations habituelles.

Observation X

Ictère catarrhal

M. G.

Malade âgé de 39 ans, voyageur de commerce.

Poussée d'ictère vers le 14 mars avec décoloration des matières et urines pigmentées.

Régime : eau de Vichy, sulfate de soude, lavements tièdes, calomel, salicylate de soude.

Le 25 mars, amélioration minime; les matières restent décolorées. Les urines très pigmentées contiennent des pigments et des sels biliaires, prurit intolérable.

Huile d'olive à doses progressives pendant huit jours. Légère amélioration.

Le 3 avril, nous essayons l'acide cholique cristallisé associé à l'héxaméthylène-tétramine (six dragées par jour). Le 7 avril, l'ictère s'atténue, les urines sont un peu plus claires; le prurit persiste.

Nous diminuons les doses (quatre dragées par jour en deux fois).

Le 14 avril, amélioration des plus nettes; les matières se recolorent, les urines sont claires, le prurit diminue d'intensité.

Le 17 avril, le malade se lève, tous les symptômes ont disparu et on cesse le traitement.

Observation XI

Due à l'obligeance du Dr Desbordes, de Tours

Lithiase biliaire

Mlle D.

Demoiselle de magasin, âgée de 49 ans.

Coliques hépatiques vers la 30e année qui ont repris au moment de la ménopause.

La malade consulte le Dr Desbordes en septembre 1925. La dernière crise date du mois d'août.

Région vésiculaire douloureuse, foie sensiblement normal. Troubles dyspeptiques, diarrhée, post-prandiale, douleurs épigastriques après les repas.

Traitement : solution de Bourget, uroformine, boldo, combretum, oléate de soude.

Légère amélioration, mais persistance d'une vésicule douloureuse.

En février 1926, nouvelle crise. Douleurs après les repas dans la région épigastrique; régions vésiculaires et sous-costale très douloureuses. Teint subictérique prononcé, légère poussée fébrile. Diarrhée post-prandiale.

Traitement : acide cholique cristallisé associé à l'héxaméthylène-tétramine (deux comprimés matin et soir).

Mars : meilleur état général. Disparition de la douleur vésiculaire, les troubles digestifs s'atténuent.

Avril : l'amélioration s'accentue, la malade peut reprendre son travail.

Observation XII

Due à l'obligeance du Dr Desbordes, de Tours

Lithiase biliaire

M. R. A.

Couvreur, âgé de 44 ans.

Fièvre typhoïde à 22 ans, Campagne d'Orient, paludisme aujourd'hui très amélioré.

En décembre 1925, le malade consulte le Dr Desbordes. Teint subictérique. Régions sous-costale et vésiculaire douloureuses. Gros foie. Troubles dyspeptiques marqués.

Coliques hépatiques frustes mais nécessitant parfois le repos au lit et les calmants.

Traitement : boldo et combretum.

Acide cholique cristallisé associé à l'hexaméthylène-tétramine (trois comprimés par jour).

Amélioration sensible. Le teint est meilleur, les troubles digestifs diminuent.

Le malade n'a pas de crises en février ni en mars, mais continue le traitement quinze jours par mois.

En avril 1926, on cesse le traitement. L'état général est parfait : la région sous-hépatique et la vésicule ne sont plus douloureuses — pas de crises.

Observation XIII

Observation communiquée par un confrère de Nice

Lithiase biliaire ancienne confirmée par la radiographie et la radioscopie. Crises violentes tous les trois mois. Mouvements fébriles 38-38,5 indice d'un certain degré de cholécystite.

Régime : injections intraveineuses d'héxaméthylène-tétramine. Effets favorables sur la température qui disparaît, mais sans effet sur les crises douloureuses.

L'huile d'olive et les laxatifs n'ont aucune action sur la constipation, le teint est subictérique, une opération chirurgicale est décidée.

Utilisation de l'acide cholique cristallisé associé à l'héxaméthylène-tétramine en avril 1923, deux fois par jour aux repas trois comprimés dans une infusion de Boldo.

En moins de quinze jours les selles se régularisent; elles sont colorées et moulées.

Le traitement est continué trois semaines tous les mois à la dose de quatre comprimés par jour et, en décembre 1923, pas la moindre crise lithiasique et la vésicule est indolore.

CONCLUSIONS

La lithiase biliaire est fonction de deux facteurs pathogéniques essentiels :

L'hypercholestérinémie ;

L'infection.

Cette hypercholestérinémie semble due à un trouble fonctionnel de la cellule hépatique qui ne transforme plus comme normalement la cholestérine sanguine en acide cholalique, noyau acide des sels biliaires.

Il en résulte, d'une part, une rétention de la cholestérine dans le sérum sanguin, et, d'autre part, la diminution des sels biliaires considérés comme les meilleurs solvants de la cholestérine dans la bile. Cet excès de cholestérine insuffisamment maintenu en dissolution, se précipite et forme les calculs biliaires.

La thérapeutique doit s'inspirer de ces notices pathogéniques, c'est-à-dre être dirigée à la fois contre l'infection et contre l'hypercholestérinémie.

Dans ce double but, l'association de l'acide cholique cristallisé et de l'hexaméthylène-tétramine dans le traitement de la lithiase biliaire nous a paru rationnelle.

L'acide cholique cristallisé pur, ou acide cholalique extrait du fiel de bœuf, est un puissant cholagogue, comme les sels biliaires. Il fludifie la cholestérine et facilite son

élimination, tout en agissant par une stimulation opothérapique de la cellule du foie.

L'hexaméthylène-tétramine est un désinfectant des voies biliaires.

Les résultats cliniques obtenus par cette méthode de traitement sont encourageants et paraissent démontrer le bien-fondé de cette médication.

Nous avons utilisé cette association médicamenteuse sous forme de comprimés dosés de la façon suivante :

Acide cholique cristallisé...	0 gr. 075
Hexaméthylène-tétramine ..	0 gr. 225

Dans la lithiase nous conseillons 3 à 4 comprimés par jour, 15 jours par mois.

Vu :
Le Doyen.
H. ROGER

Vu :
Le Président de thèse.
P. CARNOT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Paris.
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Barbera. — *Zentrablatt B. f. physiologie*, 1898, p. 652.

Bayer. — Biochem. Zeitschr 1908.

Biran. — Les idées modernes sur la lithiase biliaire, son traitement. — *Concours Médical*, N° 11, 1924.

Brulé et Garban. — Les ictères par lésions du foie et des voies biliaires. — *Traité de pathol. Médicale.* Maloine et Fils, Tome XII.

Bruno. — *Arch. scien. biolog. de Saint-Pétersbourg*, VII, p. 114 (1899).

Chauffard (A.). — Leçons sur la lithiase biliaire. Clinique médicale de Saint-Antoine.

— Les dépôts locaux de cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie. *Revue de Médecine*, octobre 1911.

— Valeur clinique de l'infection comme cause de la lithiase biliaire. *Revue de Médecine*, 1897, p. 81.

Chauffard (A.) et Laroche (Guy). — Pathogénie du Xanthelasma. *Semaine médicale*, 25 mai 1910, p. 241.

Chauffard (A.), Laroche (Guy) et Grigault. — De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans divers états pathologiques. Soc. Biolog., 12 juillet 1912.

Chauffard (A.), Laroche (Guy) et Grigault. — Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire. Soc. de biolg., 10 mai 1913, p. 1105.

Chauffard (A.), Laroche (Guy) et Grigault. — Taux de la cholestérinémie chez les hépatiques. Soc. de biolog., 7 janvier 1911, p. 20.

Chiffre (J.). — Sur le mode de formation des calculs biliaires. — Thèse de Paris, 1925.

Chiray, Clerc (R. le), Benda, Millochewich. — La cholestérinémie dans la lithiase biliaire. — *Journal des Praticiens*, 1925, p. 559.

Dupré. — Les infections biliaires. Thèse de Paris, 1891.

Duranton (J.). — La cholestérine et ses conditions de précipitation. Thèse de Paris, 1908.

Exner et Heyrowsky. — Pathogénie de la cholélithiase. Wiener Klin. Wochenschrift, 13 février 1908.

Fiessinger Noël. — La lithiase biliaire. *Traité de Patholog. médicale*, Maloine et Fils. Tame XII, Foie et Pancréas.

Flandrin (Ch.). — Pathogénie de la lithiase biliaire. Thèse Paris, 1912.

Galand. — Sur une médication active de la constipation par acholie. — *Conc. Méd.*, 30 novembre 1924.

Gilbert — Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase. *Achiv. géné. de Méd.*, 1908, p. 257.

Gilbert et Dominici. — La lithiase est-elle de nature microbienne? Soc. Biol., 1894, p. 485.

Gilbert et Fournier. — Pathogénie de la lithiase biliaire. *Presse Médicale*, 14 et 21 mai 1898.

Gilbert et Fournier. — Rôle des microbes dans la genèse des calculs biliaires. Soc. de Biol., 1896, p. 155.

Grandy. — *Journal des Praticiens*, N° 19, 1924.

Grigault (A.). — Le cycle de la cholestérine. Biol. Méd., mars 1923, p. 89.

Grigault et Troisier. — L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Presse Médicale*, 28 décembre 1912.

Hammarsten. — *Zeitschrieft f. Physiol. Chemie.*

Hartmann. — Cholestérine et lithiase biliaire. *Journal des Praticiens*, 1924, p. 34.

— Pathogénie de la lithiase biliaire. *Presse Méd.*, 1898.

Jansen. — *Tydschrifft voor Geneeskunde*, 1913, N° 9.

Jurass. — Thèse. Freifswald, 1871.

Krauss. — *Archiv. fûr expérim. Pathologie*, 26, p. 212.

Krehl. — Patholog. Physiol., 3 Cd., 1914.

Landau (A.) et Held (G.). — *Presse Médicale*, 1925, p. 33.

Landois. — *Lehrbuch der Physiol. des Meuschen*, 1905, p. 326.

Laroche (Guy) et Flandrin (Charles). — Soc. Biol., 27 av. 1912.

Leyden (V.). — De la pathol. des ictères. Berlin, 1866.

Lhemann. — Thèse Paris, 1925.

Limbourg. — *Z. f. Physiol. Chemie*, 1926, p. 196.

Mathieu (Paul). — La lithiase de la voie biliaire principale. Thèse de Paris, 1908.

Meitzer & Salant. — Studies of the toxicity of bile. *Journ. of. expérim. méd.*, 1906.

Mignot. — L'origine microbienne des calculs biliaires. *Archiv. gén. de Médec.*, 1898, p. 129.

Münk (G.). — *Ergebnisse der Physiol.* Tome I, 1902.

Neubauer. — *Klin-Wooch.* N° 19, p. 129, 1925.

Paulow. — *Die arbeit der Verdauungsdrüsen.* Wiesbaden, 1903.

Plaff et Balch. — *Journal of expérimental Med.*, p. 50.

Rachford. — *J. of. Phys.*, XVII, p. 72, 1891.

Ranke. — Thèse Liepzig, 1871.

Roger (H.) et Binet (L.). — Compte rendu Soc. Biol., 85, N° 28.

Rosenthal (F.). — *Klin-Woch.* 1923, N° 32.

Rossi (G.). — *Ach. di Fiosol.*, 429, 1907.

Schiff. — Pflügers Arch. III.

Stadelmann (E.). — *Berliner Klin-Woch*, 1896, p. 212.

Stockmann (G.). — Les pleurésies en cholestérine. Thèse Paris, 1924.

Trabbe (L.). — Beiträge zur chem. Physiol. et Pathol. 1864.

Türth (O.). — Problème de Physiol. et Path. Chemie, Tome II. Stoffwechsellehre, Leipzig, 1913, p. 357.

Viadel. — La lithiase biliaire. *Gaz. des Hôp.*, 9 et 11 déc. 1914.

Viallard (F.). — L'opothérapie dans les affections des voies biliaires. *Journal des praticiens*, 1er décembre 1923.

Wertheimer. — Soc. Biol., 1903, p. 286.

Wieland (H.). — *Arch. f. exp. Pathol. et Pharmac.*, 1920.

Wohlgemuth. — *Traité de chimei biologique* de Oppenheimer, 1910, p. 109.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. 11

La Lithiase biliaire. 13

Pathogénie de la Lithiase biliaire. 16

La Cholestérinémie. 18

L'Acide cholique et les acides biliaires. 29

Observations. 43

Conclusions. 55

Bibliographie. 57

A. FONSÈQUE ET G. MÉTIVIER
54, Passage du Caire - Paris